

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-503689

(43) 公表日 平成8年(1996)4月23日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I |
|---------------------------|------|---------|-----|
| A 6 1 K 31/34 | | 9454-4C | |
| 9/08 | F | 9455-4C | |
| 47/10 | J | 7433-4C | |
| 47/26 | J | 7433-4C | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

| | |
|---------------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平6-500903 |
| (86) (22) 出願日 | 平成5年(1993)11月26日 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成7年(1995)6月1日 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/FR93/01166 |
| (87) 国際公開番号 | WO94/12171 |
| (87) 国際公開日 | 平成6年(1994)6月9日 |
| (31) 優先権主張番号 | 92/14501 |
| (32) 優先日 | 1992年12月2日 |
| (33) 優先権主張国 | フランス (FR) |
| (81) 指定国 | EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK |

| | |
|----------|---|
| (71) 出願人 | ローン・ブーラン・ロレ・ソシエテ・アノニム フランス国エフー92160アントニイ・アベニュー レイモンドーアロン20 |
| (72) 発明者 | ボベ, ジャン・マルク フランス国エフー91370ペリエールルーピュイソン・スクワールデポエツト3 |
| (72) 発明者 | ド・ランテイ, パトリク フランス国エフー75009パリ・リュドモブージュ29 |
| (74) 代理人 | 弁理士 小田島 平吉 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タキソイドに基づく新規な組成物

(57) 【要約】

界面活性剤中のタキソイド誘導体の溶液を含み、注射溶液の製造に用いられる新規なタキソイド誘導体に基づく組成物。

【特許請求の範囲】

1. 界面活性剤中のタキサン類の誘導体を含む溶液及びこの溶液の水溶液との混合の間に形成されるゲル化相の形成を避けるか又はそれを破壊することができる希釈添加剤からなるタキサンの類の誘導体を含む注射可能組成物。

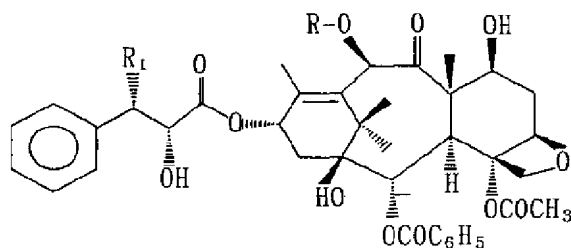
2. 界面活性剤中のタキサン類の誘導体及び分子量が200より小さい有機化合物から選ばれる添加剤を含むことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の組成物。

3. 添加剤がヒドロキシル基又はアミン官能基を有する有機誘導体から選ばれることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の組成物。

4. 添加剤がグルコース、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、グリシン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ベンジルアルコール及びエタノールから選ばれることを特徴とする請求の範囲第2項に記載の組成物。

5. 添加剤が塩化ナトリウムであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の組成物。

6. タキサン類の誘導体が式(I)



[式中、Rは水素原子又はアセチル基を示し、記号R₁はtert-ブトキシカルボニルアミノ又はベンゾイルオキシアミノ基を示す]

の誘導体から選ばれることを特徴とする請求の範囲第1～5項のいずれか1項に記載の組成物。

7. 式(I)の化合物においてRがアセチル基を示し、R₁がベンゾイルオキシアミノ基を示すことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の組成物。

8. 式(I)の化合物においてRが水素を示し、R₁がtert-ブトキシカルボニルアミノ基を示すことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の組成物。

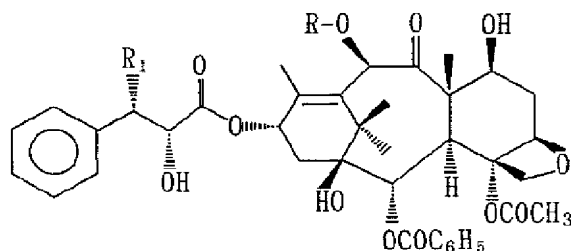
9. 界面活性剤がポリソルベート、エチレンオキシドエステル-エーテル及び脂肪酸グリセリドから選ばれることを特徴とする請求の範囲第1～8項のいずれか1つに記載の組成物。

10. 添加剤と界面活性剤の間の重量比が6%より大きく、そして好ましくは15%より大きいことを特徴とする請求の範囲第1～9項のいずれか1つに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

タキサン誘導体に基づく注射可能組成物

本発明は抗腫瘍及び抗白血病活性を有する治療薬に基づく新規な製薬学的形態に関する。さらに特定的には、本発明はタキソール、タキソテレ又は以下の一般式：



の誘導体などのタキソイドを含む新規な注射可能形態に関する。

式（I）において、Rは水素原子又はアセチル基を示し、記号R₁はtert-ブトキシカルボニルアミノ又はベンゾイルオキシアミノ基を示す。これらの誘導体全体の中で、Rがアセチル基を示し、R₁がベンゾイルオキシアミノ基を示す誘導体、又はRが水素原子を示し、R₁がtert-ブトキシカルボニルアミノ基を示す誘導体の2種の誘導体が好ましい。

これらの2種の化合物の第1の化合物はタキソールの名前でより広く知られており、第2の化合物はタキソテレ（Taxotere）の名前で知られている。

これらの生成物は生体内で悪性腫瘍に対する実質的活性を示し、それが他のすべての抗癌治療に耐性の疾患の処置においてそれらを研究する

ことを可能にしてきた。

不運なことにこれらの生成物の水溶性は非常に低く、界面活性剤及びエタノールに基づく注射用の調剤の製造が必要であった。エタノールは式（I）に対応する分子を溶解することができる最良の製薬学的溶剤である。

例えば1990年8月1日のJournal of the National Cancer Institute, vol. 82, No. 15, pages 1247-1259に発表されたRowinsky, Lorraine, Cazenave及びDonehowerによる出版物によると、約6mg/mlの

タキソールを含む“原液 (s t o c k s o l u t i o n) ”と呼ばれる最初の溶液は：

－ 50 体積 % のエタノール

－ 50 体積 % の C r e m o p h o r E L

から成る溶剤混合物中で製造される。

注射の間にこの溶液は塩化ナトリウム又はデキストロースを含む灌流液 (p e r f u s i o n l i q u i d) と混合される。物理的観点から、及び化学的観点から安定な混合物を得るために、この文献の著者等は灌流溶液中の活性成分の濃度を約 0 . 0 3 ～ 0 . 6 m g / m l の濃度に制限するべきであると記載している (前述の出版物 1 2 5 1 ページ、第 1 欄、第 3 章を参照されたい) 。

現在十分な投薬量の活性成分を注射できることが望まれており、それに関し、医師は灌流液中の 0 . 3 ～ 1 m g / m l の活性化合物濃度を注射することを望んでいる；この投薬量より多いと、本質的に C r e m o p h o r の故にアナフィラキシーショック現象が現れ、それは抑制が困難

である (R o w i n s k y による出版物、1 2 5 0 ページ、第 2 欄、最終章を参照されたい) 。

さらにこの出版物によると、そのような濃度 (0 . 3 ～ 1 m g / m l) を得るために活性成分と同時に以下の濃度の以下のそれぞれの化合物、1 0 0 m l の灌流溶液当たり約 8 g のエタノール及び特に C r e m o p h o r を含む溶液を注射することが必要である。処置は多くの場合高投薬量の活性成分の投与を必要とし、溶液中の活性成分の濃度は比較的低く、大容積の注射は処置の間にアナフィラキシー顕症 (a n a p h y l a c t i c m a n i f e s t a t i o n s) の他にアルコール中毒の顕症を引き起こす効果を有する。

第 9 1 , 0 8 5 2 7 号として出願されたフランス特許出願によると、完全に新規な製薬学的形態の利用によりエタノールの濃度を実質的に減少させるか、又は別の場合 C r e m o p h o r 及びエタノールを灌流溶液から完全に除去できることが見いだされた。

それに関し、この特許出願の第 1 の実施態様に従うと、活性成分を含む原液を

、タキサンの種類の活性成分と生体親和性の最良の溶剤であるエタノール及び特にT w e e n及びM o n t a n o xの名前で販売されているポリソルベート、又はエチレンオキシドエステルエーテル及び例えばC r e m o p h o rもしくはE m u l p h o rの名前で販売されている脂肪酸グリセリド（水添又は他のひまし油）から選ばれる界面活性剤から成る溶剤の混合物中で製造した。

原液は活性成分をエタノールに溶解し、次いで徐々に界面活性剤を加えることにより製造した。かくして約50%の界面活性剤を含む混合物中で10~100mg/mlの活性成分を含む溶液が製造できた。次いでこの溶液に含まれるエタノールを真空下における蒸発により、又は他

のいずれかの適した手段により、少なくとも部分的に除去した。

原液の製造のための第2の方法に従うと、活性成分を直接界面活性剤に溶解した。発明を実行するより良い方法に従い、特に1~2%のエタノールを含む界面活性剤の溶液を製造し、例えばプロペラミル又は砕解タービン（disintegrating turbine）を用いて攪拌しながらこの溶液に活性成分を連続的に加えた。少量のエタノールの存在は数個の利点を与え、媒体の粘度は低く、粉末の湿潤ならびに溶液の最終的汙過を強化する。

エタノール含有率の低い原液は5%より低いエタノールを含むのが好ましく、2%より低いエタノールを含むのもより好ましい。この溶液は安定であり、かくして最高200mg/ml、及び好ましくは最高80mg/mlの活性成分を界面活性剤中に含むことができる。

この発明に従うとタキソール原液は界面活性剤中に6~20mg/mlの濃度の活性成分を含む。タキソテレ原液は界面活性剤中に好ましくは20~80mg/mlの濃度の活性成分を含む。

場合により少量のエタノールを含む界面活性剤中のこれらの溶液は灌流溶液に溶解することができたが、例えば渦動型の装置などを用いた非常に激しい攪拌を用いてであった。この型の装置はすべての病院に存在するわけではないので、上記の組成物の溶解を容易にすることが必要であり、これが本発明の目的である。

原液を灌流溶液に溶解するための他の解決は、混合物を約40℃に加熱するこ

とにある。しかしこの場合、式(I)の化合物は部分的に分解する。

従って本発明は、界面活性剤中のタキサン類の誘導体の溶液と、灌流

溶液における中間溶液の溶解を実質的に促進する添加剤を含む水溶液の間の中間溶液を製造することから成る。

これらの添加剤は、タキサン類の誘導体を含む乳化剤と水の上に形成されるゲル化相を破壊する、又はその形成を避けることができる添加剤の範囲から選ばれる。

このゲル化相を破壊又はその形成を避けることができる添加剤の中に、分子量が約200と等しいか又はそれより小さい誘導体を挙げることができる。これらの化合物の中で、少なくとも1個のヒドロキシル官能基、又は1個のアミン官能基を有する化合物、例えばアミノ酸がさらに好ましい。

そのような化合物の例として：

- －エタノール
- －グルコース
- －グリセロール
- －プロピレングリコール
- －グリシン
- －ソルビトール
- －マンニトール
- －ベンジルアルコール
- －ポリエチレングリコール類

を挙げることができる。

塩化ナトリウムなどの無機塩も用いることができる。

用いられる添加剤の量は添加剤の性質の関数として変化し、それは界面活性剤の重量に対して6重量%より多いのが好ましく、15重量%よ

り多いポリオール類、例えばグリセロール、グルコース又はソルビトールがより好ましい。

希釈添加剤の水溶液を有する界面活性剤中のタキソイドの溶液は、アンプル、びん、又は使用の直前に灌流袋 (p e r f u s i o n b a g) 中に注射する時に2つの溶液を混合することができる2区画装置 (d o u b l e c o m p a r t m e n t d e v i c e) で与えられるのが好ましい。

次いでタキソテレ又はタキソール灌流を、注射することが望まれている活性成分の量の関数としてあらかじめ決められた速度で人間に注射する。先行技術の溶液の場合に観察されたアナフィラキシーショック現象はこれらの溶液の場合には観察されない。

かくしてこれらの最後の灌流は、人間に注射される界面活性剤の量を、先行技術と比較して約80%減少させることを可能にした。

本発明の制限と考えるべきではない以下の実施例を用いて本発明をさらに完全に記載する。

実施例 1

特許出願第91, 08527号に従うタキソイド溶液の製造

32gのタキソテレを340mlの無水エタノールに溶解し、次いで830gのP o l y s o r b a t e 80を加える。エタノールを回転蒸発器を用い、30℃において15mmHg (2000Pa) の圧力で2時間蒸発させる。

得られる溶液は安定であり、40mg / ml のタキソテレを含む。

1mlのこの溶液を、重量により70%の水及び30%のグリセロールを含む水溶液3mlと混合する。手動で攪拌した後、全体が溶解する。

水 / グリセロール混合物を水のみに置換した場合、攪拌の後に不均一なゲルの形成が観察される。2mlのグリセロール水溶液を加えるのみによっても同じ結果、すなわち流動性溶液が得られる。

実施例 2

グリセロール溶液を35重量%のグルコースを含むグルコース水溶液で置換して実施例1を繰り返す。手動で攪拌した後、溶液は流動性である。

実施例 3 ~ 4

P o l y s o r b a t e を種々の界面活性剤で置換し、実施例1を再現し、結

果を下表に示す：

| 試験 | 界面活性剤 | 希釈混合剤 | 観察 |
|-----|----------------|-----------------|-------|
| 3 | Crémophor EL | 水-グリセロール(64/36) | 流動性 |
| 4 | Crémophor RH40 | 水-グリセロール(64/36) | 流動性 |
| C 1 | Crémophor EL | 水 | ケーキング |
| C 2 | Crémophor RH40 | 水 | ケーキング |

実施例 5 ～ 12

1 g の P o l y s o r b a t e 80 及び 1 g の下表に示す希釈混合物を混合する以外は実施例 1 と同じ条件下で方法を行い：得られる液相の性質を観察する。

| 試験 | 希釈混合物 (重量%) | 割合 添加剤-Tween 80 (重量%) | 混合物 の外観 |
|----|---|---|------------|
| 5 | 水 : 62 グリセロール : 38 | グリセロール : 27.5 Tween 80 : 72.5 | 流動性 |
| 6 | 水 : 62 ソルビトール : 38 | ソルビトール : 27.5 Tween80 : 72.5 | 流動性 |
| 7 | 水 : 62 PEG200 : 38 | PEG200 : 27.5 Tween80 : 72.5 | 流動性 |
| 8 | 水 : 62 グルコース : 38 | グルコース : 27.5 Tween80 : 72.5 | 流動性 |
| 9 | 水 : 62 プロピレン : 38 グリコール | プロピレン : 27.5 グリコール Tween80 : 72.5 | 流動性 |
| 10 | 水 : 78 Nacl : 22 | Nacl : 15.4 Tween80 : 84.6 | 流動性 |
| 11 | 水 : 62 グリセロール : 19 グルコース : 19 | グリセロール : 13.8 グルコース : 13.8 Tween80 : 72.4 | 流動性 |
| 12 | 水 : 62 グリセロール : 15.2 グルコース : 15.2 Nacl : 7.6 | グリセロール : 11.0 グルコース : 11.0 Nacl : 5.5 Tween80 : 72.5 | 流動性 |

実施例13～14

6gのPolysorbate 80の溶液にxgの添加剤及び4mlの水を加え、媒体の流動性を観察する。

結果を下表に示す：

| 試験 | 添加剤 | 結 果 |
|----|-----------------|-----|
| 13 | ベンジルアルコール 0.5 g | 流動性 |
| 14 | グリシン 0.4 g | 流動性 |
| 15 | グリコール 1.90 g | 流動性 |
| 16 | エタノール 0.60 g | 流動性 |
| 17 | グリセロール 0.53 g | 流動性 |
| | エタノール 0.53 g | |

【手続補正書】特許法第184条の8

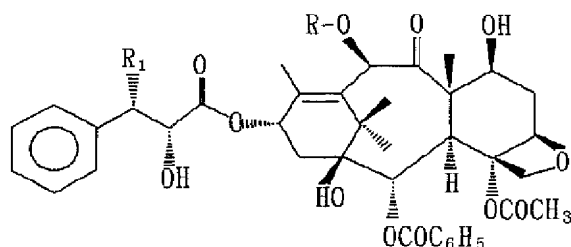
【提出日】1994年11月2日

【補正内容】

明細書

タキソイドに基づく新規な組成物

本発明は抗腫瘍及び抗白血病活性を有する治療薬に基づく新規な製薬学的形態に関する。さらに特定のには、本発明はタキソール、タキソテレ又は以下の一般式：



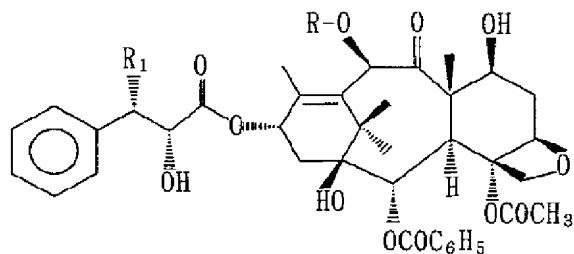
の誘導体などのタキソイドを含む新規な注射可能形態に関する。

式（I）において、Rは水素原子又はアセチル基を示し、記号R₁はtert-ブトキシカルボニルアミノ又はベンゾイルアミノ基を示す。これらの誘導体全体の中で、Rがアセチル基を示し、R₁がベンゾイルアミノ基を示す誘導体、又はRが水素原子を示し、R₁がtert-ブトキシカルボニルアミノ基を示す誘導体の2種の誘導体が好ましい。

これらの2種の化合物の第1の化合物はタキソールの名前でより広く知られており、第2の化合物はタキソテレ（Taxotere）の名前で知られている。

これらの生成物は生体内で悪性腫瘍に対する実質的活性を示し、それが他のすべての抗癌治療に耐性の疾患の処置においてそれらを研究することを可能にできた。

不運なことにこれらの生成物の水溶性は非常に低く、界面活性剤及びエタノールに基づく注射用の調剤の製造が必要であった。



[式中、R は水素原子又はアセチル基を示し、記号 R_1 は *tert*-ブトキシカルボニルアミノ又はベンゾイルアミノ基を示す]

の誘導体から選ばれることを特徴とする請求の範囲第1～5項のいずれか1つに記載の組成物。

7. 式(I)の化合物においてRがアセチル基を示し、 R_1 がベンゾイルアミノ基を示すことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の組成物。

8. 式(I)の化合物においてRが水素を示し、 R_1 が *tert*-ブトキシカルボニルアミノ基を示すことを特徴とする請求の範囲第6項に記載の組成物。

9. 界面活性剤がポリソルベート、エチレンオキシドエステル—エーテル及び脂肪酸グリセリドから選ばれることを特徴とする請求の範囲第1～8項のいずれか1つに記載の組成物。

10. 添加剤と界面活性剤の間の重量比が6%より大きく、そして好ましくは15%より大きいことを特徴とする請求の範囲第1～9項のいずれか1つに記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|---|--|--|
| Intern. Nat. Application No. PCT/FR 93/01166 | | |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K31/335 A61K47/10 A61K47/26 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC SANTE) 20 January 1988 see claims 1,4 see page 8, line 8 see page 8, line 18 - line 24 | 1-10 |
| X | EP,A,0 118 316 (LIPID SPECIALITIES) 12 September 1984 see claims 18-21 see example 10 --- -/-- | 1-4,6-7, 10 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 14 February 1994 | | Date of mailing of the international search report 04. 03. 94 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Scarponi, U |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 93/01166

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 22, 1 June 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 182581c, & J.PARENTER.SCI.TECHNOL. vol. 41, no. 1, 1987 pages 31 - 33 B.D.TARR ET AL. 'A new parenteral vehicle for the administration of some poorly soluble anti-cancer drugs' --- | 1-10 |
| X | JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE vol. 82, no. 15, 1 August 1990 pages 1247 - 1259 E.K.ROWINSKY ET AL. 'Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent' cited in the application Page 1251, left-hand column "Pharmaceutical data" --- | 1-10 |
| P, X | EP,A,0 522 937 (RHONE-POULENC RORER SA) 13 January 1993 cited in the application see claims see examples ----- | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No.

PCT/FR 93/01166

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0253738 | 20-01-88 | FR-A- 2601675 | 22-01-88 |
| | | AU-B- 591309 | 30-11-89 |
| | | AU-A- 7567787 | 21-01-88 |
| | | CA-A- 1278304 | 27-12-90 |
| | | JP-A- 63030479 | 09-02-88 |
| | | US-A- 4814470 | 21-03-89 |
| EP-A-0118316 | 12-09-84 | US-A- 4534899 | 13-08-85 |
| | | CA-A- 1240692 | 16-08-88 |
| | | DE-A- 3474667 | 24-11-88 |
| | | JP-C- 1721376 | 24-12-92 |
| | | JP-B- 4007353 | 10-02-92 |
| | | JP-A- 59204198 | 19-11-84 |
| EP-A-0522937 | 13-01-93 | US-A- 4507217 | 26-03-85 |
| | | FR-A- 2678833 | 15-01-93 |
| | | AU-A- 2278792 | 11-02-93 |
| | | EP-A- 0522936 | 13-01-93 |
| | | WO-A- 9300928 | 21-01-93 |
| | | WO-A- 9300929 | 21-01-93 |

フロントページの続き

- (72)発明者 ゲラン, ジル
 フランス国エフ-95600オボン・アベニユ
 ーエドゥアールーデタイユ17
- (72)発明者 ブイヤール, ミシエル
 フランス国エフ-92330ソ・リュデユドク
 トゥールールー12